

VIH - TUMEURS

Les lymphomes depuis l'émergence des multithérapies

Martine Raphaël

Hôpital Avicenne, Université Paris 13 (Bobigny)

AIDS-associated Combination non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy
and incidence of AIDS-related malignancies
Buchbinder S.P., Holmberg S.D., Dcheer S., Colfax G., O'Malley P., Vittinghoff E.
Journal of AIDS, 1999, 21, S27-S30

Deux articles parus dans Journal of AIDS analysent l'incidence du sarcome de Kaposi (KS) et des lymphomes depuis l'émergence des multithérapies. Alors que l'incidence du KS a considérablement diminué, chutant à 0% en 1996 dans la cohorte de San Francisco, il n'y a pas de différence significative pour l'incidence des lymphomes entre les années 1990 et 1996 dans cette même cohorte.

<

D'importantes rémissions du sarcome de Kaposi après traitement par multithérapies ont été rapportées dans plusieurs séries de la littérature. Ces résultats suggèrent un effet direct des thérapies antirétrovirales sur la réplication du KSHV (HHV8), agent causal putatif du KS et/ou un effet direct ou indirect de la réplication virale du VIH dans la pathogénie du KS (1,2).

Pour les lymphomes, dont la diminution de l'incidence est plus faible que pour les autres pathologies du sida (de - 44% en France (3), - 32% (4) et - 22% (5) dans une deux séries américaines et - 37,5% dans l'étude australienne de Grulich (6)), la relation avec l'introduction des multithérapies reste plus

difficile à déterminer. Toutefois, les lymphomes cérébraux primitifs ont très nettement diminué dans la majorité des séries rapportées. Les lymphomes deviennent ainsi une des principales causes de morbidité et de mortalité du sida.

La pathogénie complexe des proliférations lymphomateuses du sida (7) est probablement une des explications de la moindre diminution de leur incidence au cours du sida depuis l'ère des multithérapies.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est associé de façon variable aux différents types de lymphomes. Un meilleur contrôle des cellules infectées peut résulter de la restauration partielle du système immunitaire liée aux multithérapies.

Présent dans 60 à 80% des lymphomes systémiques à grandes cellules/immunoblastiques et dans 30 à 50% des lymphomes de Burkitt, l'EBV est observé dans pratiquement tous les cas de lymphomes cérébraux primitifs. Il est remarquable que pour ces derniers, pour lesquels l'EBV joue un rôle important dans le processus de lymphomagenèse, la diminution de l'incidence soit la plus importante. Cette diminution est probablement liée à la restauration, même partielle, du système immunitaire, comme pour le contrôle des autres pathologies liées à un agent infectieux.

Le virus KSHV (ou HHV8) associé aux lymphomes primitifs des séreuses, lymphomes rares du sida, joue un rôle majeur dans la survenue de ce type de lymphome où le déficit immunitaire est intense. Le rôle de cet herpès virus dans l'apparition de ce type de prolifération lymphomateuse est confirmé par la mise en rémission complète d'un lymphome primitif des séreuses après thérapie antirétrovirale (8).

A côté des deux herpès virus EBV et HHV8, la place des anomalies génétiques dans la lymphomagenèse des lymphomes du sida est liée au type de prolifération lymphomateuse. Prépondérantes dans le lymphome de Burkitt, où les translocations classiques et variantes du lymphome de Burkitt classique sont retrouvées, elles sont plus variées dans les lymphomes à grandes cellules et immunoblastiques. L'une des plus fréquentes implique, comme dans les lymphomes à grandes cellules du sujet immunocompétent, l'oncogène BCL6. L'importance de ces anomalies génétiques dans certaines catégories de lymphomes, en particulier le lymphome de Burkitt qui apparaît le plus souvent lorsque le déficit immunitaire est modéré, explique la diminution non significative de ce type de lymphome qui ne peut être relié de façon claire au déficit immunitaire.

Ce sont les notions de stimulation et d'expansion du

compartiment de cellules B qui peuvent être évoquées comme mécanismes physiopathologiques précédant les anomalies génétiques et augmentant la probabilité de leur survenue. La stimulation des cellules B peut-être objectivée par l'augmentation de production des immunoglobulines, de production de cytokine IL6 et par des taux élevés de CD23 soluble. L'apparition de lymphomes est significativement plus fréquente chez les patients présentant ces marqueurs.

L'effet des multithérapies sur la stimulation des cellules B reste peu clair et probablement peu efficace. En effet, si la charge virale diminue jusqu'à devenir indétectable dans le sang périphérique, il est montré que le tissu lymphoïde reste le réservoir majeur du VIH et le lieu préférentiel de la stimulation des cellules B.

Ces éléments expliquent probablement la moindre diminution des lymphomes systémiques à grandes cellules/immunoblastique que celle des lymphomes primitifs du système nerveux central et surtout celle de l'absence de modification significative de l'incidence du lymphome de Burkitt.

Toutefois, les données actuelles concernant les lymphomes sont insuffisantes, et il serait nécessaire de connaître la répartition plus précise des catégories histologiques de ces proliférations lymphomateuses, de déterminer la fréquence de l'EBV dans ce nouveau contexte de restauration " partielle " de l'immunité et d'analyser la fréquence et le type des anomalies génétiques. En effet, les suggestions et spéculations pour expliquer la persistance de cette complication de l'infection par le VIH reposent sur les données observées et décrites dans les années 80/90 qui ne sont pas pertinentes pour l'analyse des proliférations actuelles. Cette situation nécessiterait de nouvelles études anatomo-pathologiques, virales et moléculaires en complément des données épidémiologiques.

1 - Wit FW, Sol CJ, Renwick N et al

" Regression of AIDS-related kaposi sarcoma associated with clearance of human herpes virus-8 from peripheral blood mononuclear cells following initiation of antiretroviral therapy " (letter)
AIDS, 1998, 12, 218-9

2 - Martin JN, Ganem DE, Osmond DH et al.

" Sexual transmission and the natural history of human herpes virus-8 infection "

N Engl J Med, 1998, 338, 948-54

3 - Costagliola D

" Clinical manifestations of HIV infections in the era of highly active antiretroviral treatment (HAART) in France "

Abstract 12345, 12th World Aids Conference, Geneva, 1998

4 - Moore R, Keruly JC, Gallant J, Chaisson RE

" Decline in mortality rates and opportunistic disease with combination antiretroviral therapy "

Abstract 22374, 12th World Aids Conference, Geneva, 1998

5 - Cohn DL, Davidson AJ, Burman WJ et al.

" Decreases in HIV-related morbidity, mortality, and health care utilisation related to highly active therapy (HAART) "

Abstract 13239, 12th World Aids Conference, Geneva, 1998

6 - Grulich AE, Wan X, Law M et al.

" Risk factors for AIDS associated non-hodgkin's lymphoma: a case-control study "

J AIDS Hum Retrovirol, 1998, 17, A39

7 - Gaidano G, Carbone A, Dalla-Favera R

" Pathogenesis of AIDS-related lymphomas : molecular and histogenetic heterogeneity "

Am J Pathol, 1998, 152, 633-30

8 - Oksenhendler E, Clauvel JP, Jouveshomme S et al.

" Complete remission of a primary effusion lymphoma with antiretroviral therapy " (letter)

Am J Hematol, 1998, 57, 266